



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Joanna Renczyńska-Matysko¹, Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Janusz Jaśkiewicz³, Sławomir Lizakowski⁴,
Alicja Dębska-Ślizień⁴, Bolesław Rutkowski⁴, Fenella Wojnarowska⁵

¹Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii w Gdańsku

²Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu

³Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

⁴Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

⁵Medical University of Oxford czy Oxford University Medical School

Wieloogniskowe nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu nerki — opis przypadków i przegląd piśmiennictwa

Multifocal skin cancers in patients after renal transplantation — case study and literature review

ABSTRACT

Immunosuppressive treatment after renal transplantation has immunomodulating influence on an immune system, which leads to significant cancer development. Skin cancers are about 50% of all malignancies in renal transplant recipients (RTRs). It is important to emphasize that skin cancer in organ transplant recipients has significant increased risk to multifocal development with more aggressive course. We present two case reports of multiple

skin cancers, which developed in RTRs. The first is the unique case on 45-year old man with multiple melanoma and the second is 67-year old man who developed eight non-melanoma skin cancers. Dermatologists should follow up RTRs with diagnosed melanoma every 3 months and with diagnosed skin cancer every 6 months, because further neoplasm occurs within first 15 months.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 224–231

Key words: renal transplantation, multiple cancers, skin cancer, malignant melanoma

WSTĘP

Transplantacja nerki przedłuża życie chorym w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek, poprawia jakość ich życia oraz obniża koszty związane z dializoterapią, dlatego uznawana jest za najlepszą terapię nerkozastępczą. Przeszczepiony narząd dzięki nowoczesnemu leczeniu immunosupresyjnemu utrzymuje prawidłową funkcję często przez wiele lat, ale niestety w miarę upływu czasu można obser-

wować powikłania leczenia immunosupresyjnego [1–3]. Jednym z zasadniczych powikłań jest znaczący wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory.

Nowotwory skóry są najczęściej opisywanymi nowotworami w grupie chorych po przeszczepieniu narządów. Wzrost zachorowalności na nowotwory skóry rośnie wraz z przeżywalnością pacjentów po transplantacji. Uważa się, że rok po przeszczepieniu narządu ryzyko rozwoju nowotworu skóry wynosi 7%,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sławomir Lizakowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–209 Gdańsk
e-mail: slizak@gumed.edu.pl

po 10 latach — 10–15% aż do 45%, a po 20 latach wzrasta nawet do 70%. Uwagę zwraca także fakt, że różne typy nowotworów skóry mają tendencję do współwystępowania ze sobą, zwłaszcza dotyczy to raka płaskonabłonkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) oraz podstawnomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*), które są najczęstszymi nowotworami u biorców przeszczepów nerek [1, 4–6]. Te dwa nowotwory stanowią nawet 90% nowotworów skóry, a ryzyko ich wystąpienia wzrasta 4–250-krotnie w tej populacji.

W przypadku czerniaka istnieje znacznie mniej danych w piśmiennictwie co do występowania tego nowotworu u pacjentów po przeszczepieniu nerki. W inicjacji i promocji czerniaka biorą udział czynniki immunologiczne, w związku z tym można spodziewać się wzrostu występowania i gorszego rokowania u pacjentów poddawanych immunosupresji. Stopień ryzyka rozwoju czerniaka nie jest dokładnie określony i bywa opisywany jako identyczny z tym u osób immunokompetentnych bądź zwiększony nawet 12-krotnie [1, 7]. Nie opisano dotychczas w piśmiennictwie przypadku pacjenta po przeszczepieniu nerki z wieloogniskowym czerniakiem.

Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu zazwyczaj pojawiają się wcześniej niż w populacji ludzi zdrowych. Wykazują tendencję do szybszego i naciekającego wzrostu, znamienne częściej są wieloogniskowe oraz częściej tworzą przerzuty. U 30–50% chorych z SCC stwierdza się także BCC, a średni czas między rozpoznaniem pierwszego i drugiego nowotworu wynosi 13–15 miesięcy [1, 8, 9].

Prezentujemy opis przypadków dwóch pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano rozwój *de novo* wieloogniskowych nowotworów skóry.

PRZYPADK 1

Pacjent 45-letni, rasy kaukaskiej, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku kłębuszkowego zapalenia nerek, zgłosił się w 1998 roku na wizytę do poradni dermatologicznej z nieregularnym znamieniem barwnikowym na prawym udzie. Po usunięciu zmiany w badaniu histopatologicznym rozpoznano znamię dysplastyczne. W tym samym czasie pacjent otrzymał leczenie przeciwrzybicze ze względu na rozpoznanie łupieżu pstrego.

U pacjenta w 1997 roku przeprowadzono zabieg przeszczepienia nerki z powodu kłębuszkowego zapalenia nerek, które rozpo-

znano w 1990 roku. Jako leczenie immunosupresyjne otrzymał cyklosporynę A w dawce 225 mg na dobę, azatioprynę — 150 mg/dobę oraz prednizon — 5 mg/dobę. W okresie potransplantacyjnym chory był regularnie poddawany kontroli dermatologicznej, włączając w to badanie dermoskopowe.

Pacjent prezentował pierwszy fototyp według sześciostopniowej skali Fitzpatricka (skóra nieopalająca się, łatwo ulegająca poparzeniu). Na skórze całego ciała obserwowano znaczną liczbę piegów oraz znamion atypowych (ryc. 1 A, B). Pacjent zgłaszał także wysoką, kumulacyjną ekspozycję na promieniowanie słoneczne, w tym liczne oparzenia słoneczne we wczesnym dzieciństwie. Matka chorego miała rozpoznane dwa ogniska czerniaka w 34. roku życia.

Przy kolejnej konsultacji dermatologicznej w 2000 roku usunięto ze skóry pleców pacjenta atypowe znamię, które w badaniu mikroskopowym określono jako dysplastyczne. Z tej samej okolicy w 2002 roku usunięto choremu trzy znamiona atypowe budzące podejrzenie czerniaka. Dwa z nich zostały opisane jako czerniak szerzący się powierzchownie, o grubości naciekania 0,6 mm (I stopień wg skali Breslowa). Trzeci z zmian opisano jako czerniak *in situ* wywodzącego się ze znamienia dysplastycznego (tab. 1). Nowotwory pojawiły się po 51 miesiącach od wykonanej transplantacji nerki. Immunosupresja została zmodyfikowana, zmniejszono dawki cyklosporyny A do 150 mg/dobę oraz azatiopryny do 100 mg/dobę.

Chory miał również kilkakrotnie usuwane znamiona dysplastyczne z kończyn dolnych i skóry owłosionej głowy oraz pięć znamion łączących.

W 2005 roku u chorego pojawiło się nowe ognisko na prawym podudziu, które zostało w całości wycięte. Obraz histopatologiczny przedstawiał czerniaka we wczesnej fazie wzrostu, o grubości nacieku 0,4 mm (I stopień wg skali Breslowa). W obrazowych badaniach dodatkowych nie zobrazowano limfadenopatii ani hepatosplenomegalii. Nie wykazano także cech lokalnego ani ogólnoustrojowego rozsiewu nowotworu. Czwarte ognisko czerniaka wystąpiło po 88 miesiącach od transplantacji nerki.

Pacjent nadal pozostaje pod stałą opieką dermatologiczną. Nie obserwuje się u niego dalszych zmian o charakterze nowotworowym. Wszystkie znamiona są oglądane dermoskopowo co trzy miesiące.

►► Nowotwory skóry w populacji osób po przeszczepie mają tendencję do pojawiania się wcześniej niż u osób immunokompetentnych, tempo ich wzrostu jest szybsze, częściej dają przerzuty◀◀



Rycina 1 A, B. Liczne znamiona atypowe u pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęły się cztery niezależne ogniska czerniaka

Tabela 1. Zestawienie danych klinicznych oraz histopatologicznych pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęły się cztery niezależne ogniska czerniaka

	Data pojawienia się nowotworu	Lokalizacja	Wynik badania histopatologicznego	Zastosowane leczenie
1.	2002 r.	Plecy	Czerniak szerzący się powierzchownie	Operacyjne
2.	2002 r.			
3.	2002 r.		Czerniak <i>in situ</i>	
4.	2005 r.	Prawa goleń	Czerniak szerzący się powierzchownie	

PRZYPADK 2

Pacjent 67-letni, rasy kaukaskiej, hemodializowany od 1995 roku z powodu wielotorbielowatości nerek, miał wykonany zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego w 1997 roku. Schemat terapii immunosupresyjnej początkowo był oparty na: cyklosporynie A w dawce 300 mg/dobę, prednizolonie — 10 mg/dobę, a następnie na prednizolonie i mykofenolanie mofetylu — 2000 mg/dobę.

Pacjent po transplantacji był poddawany regularnemu badaniu dermatologicznemu. Podczas wizyty w październiku 2004 roku u chorego zaobserwowano dwa ogniska o charakterze guzów, budzące niepokój onkologiczny. Zmiany były zlokalizowane na czole i nosie. Usunięto je w całości z marginesem tkanek niezmiennych. W badaniu histopatologicznym opisano BCC w obu przypadkach. Miesiąc później, w listopadzie 2004 roku, pojawiły się dwa nowe, guzkowe ogniska na skórze czoła (ryc. 2). W badaniu patologicznym opisano raki płaskonabłonkowe.

W trakcie następnej kontrolnej wizyty dermatologicznej, w grudniu 2004 roku, zaobserwowano pojawienie się nowej zmiany na nosie, która także została usunięta. Obraz histopatologiczny przedstawiał SCC.

W lutym 2005 roku pacjent ponownie zgłosił się na wizytę, gdyż zaobserwował nowe ogniska umieszczone za uchem lewym oraz na policzku. W badaniu histopatologicznym zmianę na policzku określono jako chorobę Bowena, natomiast zmiana za uchem była kolejnym SCC (ryc. 3).

Miesiąc później ponownie na skórze nosa pojawiła się zmiana makroskopowo przy-

pominająca nowotwór. Po całkowitym usunięciu zmiany rozpoznano SCC (tab. 2).

Po 2005 roku nie obserwowano już nowotworów skóry, chory był poddawany regularnym i dokładnym badaniom dermatologicznym co trzy miesiące. Pacjent zmarł w 2008 roku z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

U chorego pierwszy nowotwór został rozpoznany po 83 miesiącach od przeszczepienia nerki. U pacjenta rozwinęły się w sumie: dwa raki podstawnomórkowe skóry, pięć raków płaskonabłonkowych skóry, choroba Bowena, a także zmiany łagodne — brodawki płaskie.

DYSKUSJA

Nowotwory powstające *de novo* po udanym przeszczepieniu nerki stanowią poważny problem kliniczny. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w nowoczesnej medycynie, oraz stosowaniu coraz lepszych leków immunosupresyjnych przeżycie pacjentów po transplantacji jest znacznie wydłużone, a co się z tym wiąże, ryzyko wystąpienia nowotworów skóry dotyczy coraz większej grupy pacjentów. Najczęstszymi nowotworami skóry w tej populacji są SCC oraz BCC, a następnie także rzadsze postaci nowotworów, takie jak: czerniak, mięsak Kaposiego, rak Merkla, chłoniaki.

U predysponowanych pacjentów może się rozwinąć nawet kilkadziesiąt ognisk raka skóry, w szczególności SCC, co może mieć wpływ na skrócenie okresu przeżycia. Rak płaskonabłonkowy może mieć różnorodny obraz kliniczny, od małych, odgraniczonych guzków aż do wieloogniskowych, szybko rosnących nowotworów, potencjalnie zagrażających życiu. Należy podkreślić, że nowotwory te w populacji osób po przeszczepieniu mają tendencję do pojawiania się wcześniej niż u osób immunokompetentnych, tempo ich wzrostu jest szybsze oraz częściej dają przerzuty. Większość przerzutów pojawia się w ciągu pierwszych 15 miesięcy po usunięciu ogniska pierwotnego, ale obserwuje się również ich późniejsze powstawanie. Niekorzystne rokowniczo są zmiany wieloogniskowe, lokalizacja w obrębie głowy i szyi, wysoka ekspozycja słoneczna oraz starszy wiek chorego. Niemniej, obserwowano również przerzuty BCC po przeszczepieniu narządów u młodych dorosłych [4, 5]. Uwagę zwraca także fakt, że nowotwory skóry u chorych po transplantacji mają tendencję do wieloogniskowego wzrostu i współwystępowania ze sobą.



Rycina 2. Dwa ogniska raka płaskonabłonkowego na skórze czoła u pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęło się osiem raków skóry

►► Nowotwory skóry u chorych po transplantacji rozwijają się wieloogniskowo, a kolejne ogniska pojawiają się w ciągu kilkunastu miesięcy ◀◀



Rycina 3. Ognisko choroby Bowena za uchem u pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęło się osiem raków skóry

►► Różne typy nowotworów skóry u chorych po transplantacji mają tendencję do współwystępowania ze sobą ◀◀

Tabela 2. Zestawienie danych klinicznych oraz histopatologicznych pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęło się osiem ognisk raka skóry

	Data pojawienia się nowotworu	Lokalizacja	Wynik badania histopatologicznego	Zastosowane leczenie
1.	10/2004 r.	Czoło	BCC	Operacyjne
2.	10/2004 r.	Nos	BCC	
3.	11/2004 r.	Czoło	SCC	
4.	11/2004 r.	Czoło	SCC	
5.	12/2004 r.	Nos	SCC	
6.	2/2005 r.	Ucho	SCC	
7.	2/2005 r.	Policzek	Ch. Bowena	
8.	3/2005 r.	Nos	SCC	

BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

Większość danych z piśmiennictwa wskazuje, że raki skóry u biorców przeszczepów występują w 50% przypadków wieloogniskowo. W takich przypadkach pierwszym i drugim

▶▶ Chorzy z już rozpoznany nowotworem skóry powinni być regularnie badani przy użyciu dermoskopu we wskazanych poradniach dermatologicznych. W przypadku rozwoju raka skóry kontrole należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a w przypadku czerniaka co 3 miesiące◀◀

rozpoznanym nowotworem jest najczęściej BCC, natomiast kolejnymi ogniskami są z reguły raki płaskonabłonkowe [4, 9]. Średni czas między rozpoznaniem pierwszego i drugiego nowotworu wynosi 13–15 miesięcy. Dokładnie taki schemat pojawiania się nowotworów był obserwowany w przypadku opisanego pacjenta z licznymi rakami skóry (tab. 2). Rak płaskonabłonkowy może się rozwijać często wieloogniskowo i mieć nietypowy obraz kliniczny — może przypominać brodawki płaskie, rogowacenie słoneczne lub rogowiaka kolczystokomórkowego, co powoduje znaczne trudności diagnostyczne. U pacjentów, u których rozwinął się SCC, ryzyko wystąpienia następnego ogniska wynosi ponad 60% w ciągu 5 lat od pojawienia się pierwotnego nowotworu [10].

Czerniak jest trzecim co do częstości nowotworem skóry występującym w populacji osób po przeszczepieniu nerki. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest wystąpienie czerniaka *de novo* po przeszczepieniu narządu lub w miejscu obecnego wcześniej znamienia. Stopień ryzyka nie jest dokładnie znany i bywa opisywany jako identyczny z tym w grupie chorych immunokompetentnych albo zwiększony nawet 12-krotnie [1, 7]. Średni czas od transplantacji do pojawienia się czerniaka u biorców przeszczepów to około 5 lat. Podobnie jak u chorych immunokompetentnych, rokowanie zależy od grubości naciekania i typu histopatologicznego guza oraz obecności mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, nie ma natomiast danych na temat różnic co do przeżycia odległego u chorych po przeszczepach w porównaniu z populacją ogólną. Czynnikiem predylekcyjnym wystąpienia czerniaka jest wcześniejsze pojawienie się raków skóry — BCC i SCC [4, 7].

W badaniu przeprowadzonym przez Imko-Walczyk i wsp. u 37% chorych czerniak współwystępował z rakami skóry (BCC i SCC). Rak płaskonabłonkowy występował u 24 z 84 (28,5%) chorych, natomiast BCC u 22 z 84 (26,2%) chorych [1]. Porównując badaną grupę chorych z pacjentami po przeszczepieniu narządów bez czerniaka złośliwego pod kątem częstości występowania raka skóry (grupa dobrana pod kątem wieku przy przeszczepie, pci, długości czasu obserwacji oraz typu skóry), wykazano statystycznie znaczniejsze występowanie BCC i SCC w grupie chorych z czerniakiem ($p < 0,001$ dla obu raków; dla BCC 3,8 [95% CI; 2,0–7,3]; dla SCC 4,2 [95% CI; 2,2–8,2]). Różnice te były również zna-

mienne statystycznie w kontekście całkowitej liczby nowotworów ($p = 0,01$ dla BCC i $p = 0,089$ dla SCC) [1].

Prezentowany powyżej przypadek jako pierwszy w piśmiennictwie przedstawia wieloogniskowego czerniaka u chorego po przeszczepieniu nerki. U prezentowanego chorego obok czynnika ryzyka, jakim jest przewlekła immunosupresja, dołączyły się dodatkowo dwa czynniki predysponujące: fenotyp (I typ wg Fitzpatricka) oraz najprawdopodobniej podłoże genetyczne, na co wskazuje rodzinne występowanie czerniaka.

Nowotwory skóry u biorców przeszczepów są wynikiem nakładania się czynników nieimmunologicznych oraz immunologicznych. Czynnikiem ryzyka, które współistnieją także w populacji osób immunokompetentnych, są: wiek, płeć, palenie papierosów, fenotyp pacjenta oraz ekspozycja na promieniowanie UVA i UVB. W przypadku osób po przeszczepieniu nerki dodatkowymi czynnikami są: zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) i długość trwania dializoterapii w okresie przedtransplantacyjnym. Według doniesień Bretagnol i wsp. niezależnym czynnikiem mającym wpływ na zwiększone pojawienie się nowotworów skóry jest wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco [11].

Występowanie zmian wieloogniskowych u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie narządów w starszym wieku, można wyjaśnić za pomocą teorii Moloneya i wsp. Autorzy ci uważają, że zwiększone, wieloogniskowe występowanie raków skóry u ludzi starszych jest związane z nagłym uaktywnieniem pod wpływem włączonych leków immunosupresyjnych uprzednio kontrolowanych licznych mutacji DNA w skórze [12].

Poznanych jest kilka czynników genetycznych mających wpływ na większą tendencję do występowania czerniaka w obciążonych rodzinach. W takich rodzinach rozwija się 5% wszystkich czerniaków złośliwych. Zidentyfikowano liczne zaburzenia dotyczące genów podejrzewanych o wpływ na powstawanie czerniaka. Najlepiej poznanymi jest gen *CDK4*, którego produkt jest kinazą zależną od cyklin oraz *CDKN2A*, określane też jako p16 lub *MTS1*, który hamuje reakcje kinaz zależnych od cyklin. Gen ten ma również związek z występowaniem zespołu znamion dysplastycznych. Gen dla receptora melanokortynowego 1 (MC1R, *melanocortin 1 receptor*) jest odpowiedzialny za fenotyp rudych włosów i szczególnie

często bywa spotykany w populacji celtyckiej lub nordyckiej. Większa ekspresja fenomelaniny we włosach i skórze tych ludzi powoduje zmniejszoną zdolność do opalania i zwiększa ryzyko czerniaka. Obserwacje wskazują, że zmniejszona zawartość melaniny w skórze stanowi czynnik usposabiający do rozwoju tego nowotworu [1, 13–15].

Największy jednak wpływ na pojawienie się nowotworów skóry w populacji biorców przeszczepów ma typ, czas trwania oraz dawka leków immunosupresyjnych.

Leki immunosupresyjne mają za zadanie zapobiegać odrzuceniu przeszczepu, wykorzystując różne mechanizmy, do których zalicza się między innymi hamowanie aktywacji komórek układu odpornościowego, hamowanie produkcji cytokin oraz uniemożliwienie różnicowania i proliferacji limfocytów T i B [5]. W ostatnich badaniach Galvao i wsp. sugerują, że terapia immunosupresyjna prowadzi do osłabienia układu immunologicznego skóry, przez wyczerpywanie zasobów komórek Langerhansa prezentujących antygen, oraz podtypów CD4+ i CD8+ limfocytów. Ta przemiana staje się bardziej widoczna wraz z czasem trwania immunosupresji i może być pierwszym etapem rozwoju nowotworzenia [16].

Dodatkowo niektóre leki promują karcynogenezę przez mechanizmy niezależne od ich efektów immunosupresyjnych. Badania wykonane przez wielu badaczy na całym świecie udowodniły, że azatiopryna oraz cyklosporyna A hamują naprawę uszkodzeń DNA indukowanych przez promieniowanie UVA. Ponadto aktywny metabolit azatiopryny wbudowujący się w komórkowe DNA generuje powstanie aktywnego tlenu mającego działanie mutagenne po naświetlaniu skóry promieniami świetlnymi [8, 17–19].

Na powstawanie raków skóry udowodniony wpływ mają dawki leków immunosupresyjnych. Liczne, nawracające zmiany, także te o charakterze przerzutowym, mogą być rezultatem zbyt dużych dawek tych leków. Należy wówczas rozważyć zmniejszenie immunosupresji, uważając jednak, aby nie spowodować odrzucania przeszczepu.

Przez wiele lat do głównego schematu terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu nerki zaliczano cyklosporynę A, azatioprynę oraz prednizon. Od końca lat 90. mykofenolan mofetilu zaczął zastępować głównie azatioprynę, natomiast takrolimus cyklosporynę A. Stosunkowo nowymi lekami mającymi zastosowanie w immunoterapii są sirolimus i everolimus

— inhibitory szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

W piśmiennictwie można znaleźć wiele sprzecznych opinii na temat wpływu poszczególnych leków immunosupresyjnych na rozwój raka skóry [4, 20]. Stosowanie połączenia cyklosporyny, azatiopryny i prednizonu wpływa w większym stopniu na ryzyko powstania nowotworów skóry niż stosowanie jedynie kombinacji azatiopryny i prednizonu. Wykazano również, że terapia bazująca na cyklosporynie powoduje większe ryzyko raków skóry niż ta z użyciem takrolimusu.

Korzystny efekt terapeutyczny inhibitorów mTOR w grupie chorych po przeszczepieniach narządowych rozwijających wieloogniskowe raki skóry zachęca do stosowania tej grupy leków w wymienionej populacji. Wyniki najnowszych badań, opartych na dużych grupach chorych, wskazują na korzystne oddziaływanie sirolimusu na obniżenie zachorowalności na raka skóry. Badania wielośrodkowe w ramach organizacji *Skin Care in Organ Transplant Patients — Europe* (SCOPE) oraz badania innych autorów wskazały na ponad 50-procentowy spadek liczby rozwijających się *de novo* nowotworów skóry. Szczególnie duże znaczenie kliniczne może mieć leczenie inhibitorami mTOR tych chorych, u których obserwowano rozwój raków skóry już przed przeszczepieniem, którzy rozwijają wieloogniskowe raki skóry oraz u których takie zmiany pojawiają w młodym wieku (< 40. rż.) [4, 21–25].

W przypadku rozwoju wieloogniskowych raków skóry korzystną metodą terapeutyczną może być również zastosowanie retinoidów doustnie. Wielokrotnie opisywano dobroczynny wpływ tej grupy leków na redukcję liczby ognisk raka skóry, zmian dysplastycznych i rógowacenia słonecznego wśród chorych po przeszczepieniach narządowych. Jednocześnie warto podkreślić, że retinoidy nie zaburzają metabolizmu leków immunosupresyjnych i nie stymulują reakcji odrzucania. Podawane powinny być w niskich dawkach w celu unikania efektów ubocznych, takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, podwyższenie stężenia trójglicerydów w surowicy krwi, podwyższenie enzymów wątrobowych oraz bólów mięśniowych i kostno-stawowych [1, 25, 26].

Leczenie raków skóry u chorych poddawanych immunosupresji jest najczęściej chirurgiczne. Przy zmianach powierzchniowych stosowana jest również krioterapia, leczenie miejscowe 5-fluorouracylem (Efudix) i imikwi-

►► U chorych z rozpoznaniem przed transplantacją lub po transplantacji nowotworem skóry należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego. Sugerowane jest włączanie leków, które obok efektu immunosupresyjnego wywierają działanie przeciwnowotworowe (inhibitory mTOR) ◀◀

modem (Aldara). W zależności od wskazań stosowana jest niekiedy radioterapia i chemioterapia [4, 27, 28].

PODSUMOWANIE

Chorzy z rozpoznaniem nowotworem skóry powinni być regularnie kontrolowani w poradniach dermatologicznych (badanie to powinno obejmować użycie dermoskopu). W przypadku rozwoju raka skóry kontrole należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a w przypadku czerniaka co 3 miesiące. W predysponowanych genetycznie do wystąpienia czerniaka

rodzinach wskazane jest określenie specyficznych mutacji warunkujących wystąpienie czerniaka w przyszłości.

Pacjenci powinni stosować maksymalną ochronę przeciwsłoneczną przez cały rok. W miesiącach letnich zaleca się stosowanie odzieży ochronnej (koszula z długim rękawem, kapelusz) oraz kremu z filtrem przeciwsłonecznym o faktorze SPF 50+. W miesiącach zimowych i jesiennych pacjent powinien stosować krem z filtrem z faktorem SPF co najmniej 30. Znaczny nacisk należy położyć na uświadamianie tych chorych co do czynników ryzyka i zalecanych działań profilaktycznych.

STRESZCZENIE

Terapia immunosupresyjna stosowana po przeszczepieniu nerki ma immunomodulujący wpływ na układ odpornościowy, co bezpośrednio prowadzi do znamienego wzrostu zachorowalności na nowotwory. Istotne jest, że nowotwory skóry w populacji chorych po przeszczepieniu narządów występują znacznie częściej wieloogniskowo oraz mają bardziej agresywny przebieg.

Zaprezentowano opis dwóch przypadków pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których wystąpiły wieloogniskowe nowotwory skóry. Pierwszy z nich

to przypadek 45-letniego pacjenta z wieloogniskowym czerniakiem, natomiast drugi dotyczy 67-letniego chorego, u którego rozwinęło się osiem ognisk raka skóry.

Chorzy po transplantacji ze zdiagnozowanymi rakami skóry powinni być kontrolowani przez dermatologa co 6 miesięcy, natomiast z rozpoznaniem czerniaka co 3 miesiące ze względu na to, że kolejne ogniska nowotworów skóry pojawiają się w ciągu pierwszych 15 miesięcy od rozpoznania pierwotnego.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 224–231

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, wieloogniskowe nowotwory, rak skóry, czerniak

Piśmiennictwo

1. Imko-Walczyk B. Ocena zagrożenia chorobami nowotworowymi i możliwości ich zapobiegania u chorych po przeszczepach nerki. Praca doktorska. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2009: 80–101.
2. Morris P.J. Transplantation — a medical miracle of the 20th century. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2678–2680.
3. Durlak M. Nowotwory u biorców przeszczepu nerkowego — rola zakażeń wirusowych i leczenia immunosupresyjnego. *Post. Nauk Med.* 2009; 10: 827–833.
4. Imko-Walczyk B., Ankudowicz A., Jaśkiewicz J. i wsp. Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. *Przegl. Dermatol.* 2011; 98: 91–103.
5. Otley C.C., Pittelkow M.R. Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2000; 6: 253–262.
6. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Neoplastic skin diseases in organ transplant recipients. *Am. J. Cancer.* 2002; 1: 109–120.
7. Imko-Walczyk B., Lally A., Mire L. i wsp. Melanomas in renal transplant recipients: the London experience, and invitation to participate in European study: reply from authors. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 167–169.
8. Alberu J. Clinical insights for cancer outcomers in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 36–40.
9. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Gabel H. i wsp. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 513–519.
10. Fortina A.B., Piaserico S., Alaibac M. AT I wsp. Squamous cell carcinoma. W: Ulrich C., Euvard S., Stockfleth E. i wsp. (red.). *Skin cancer after renal transplantation*. Springer, New York 2009: 241–263.
11. Bretagnol A., Halimi J.M., Roland M., Barbet C. i wsp. Autosomal dominant polycystic kidney disease: risk factor for nonmelanoma skin cancer following kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2010; 23: 878–886.
12. Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P. i wsp. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154: 498–504.
13. Hussussian C.J., Struwing J.P., Goldstein A.M. i wsp. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat. Genet.* 1994; 8: 15–21.
14. Zuo L., Weger J., Yang Q. i wsp. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat. Genet.* 1996; 12: 97–99.
15. Davies H., Bignell G.R., Cox C. i wsp. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–954.
16. Galvao M.M., Sotto M.N., Kihara S.M., Rivitti E.A., Sabbaga E. Lymphocyte subsets and Langerhans cells in sun-protected and sun-exposed skin of immunosuppressed renal allograft recipients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 38–44.

17. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (supl. 2): 254–264.
18. Kelly G.E., Meikle W., Sheil A.G. Scheduled and unscheduled DNA synthesis in epidermal cells of hairless mice treated with immunosuppressive drugs and UVB-UVA irradiation. *Br. J. Dermatol.* 1987; 117: 429–440.
19. Yarosh D.B., Pena A.V., Nay S.L. i wsp. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 1020–1025.
20. Kaliova L., Majek O., Stehlik D. i wsp. Skin cancer incidence in renal transplant recipients — a single center study. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154 (3): 257–260.
21. Kauffmann H.M., Cherikh W.S., McBride M.A., Cheng Y., Hanto D.W. Posttransplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transplant. Int.* 2006; 19: 607–619.
22. Euvrard S., Ulrich C., Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol. Surg.* 2004; 30: 628–633.
23. Lizakowski S., Rutkowski P. Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkoza-
stepcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007: 409–418.
24. Rival-Tringali A.L., Euvrard S., Decullier E., Claudy A., Faure M. Kanitakis: conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus reduces vascularization and thickness of post-transplant cutaneous squamous cell carcinomas. *Anticancer Res.* 2009; 29: 1927–1932.
25. Kauffmann H.M., Cherikh W.S., Cheng Y., Hanto D.W. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883–889.
26. McKenna G.H., Murphy G.M. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140: 656–660.
27. DiGiovanna I.J. Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant. Proceed.* 1998; 30: 2771–2775.
28. Imko-Walczuk B., Turner T., Wojnarowska F. Malignant melanoma. *Cancer Treat. Res.* 2009; 146: 311–322.